

# Actividad nerviosa autonómica sobre el corazón en hiper e hipotiroidismo

SALVADOR M. GUINJOAN\* \*\* †, LUIS A. GIROTTI <sup>Δ</sup> \*\*, GUSTAVO NAVARRANE\*\*, OSCAR IANOVSKY\*\*, ADRIANA REYES\*\*\*, MARIA C. SILVA CROOME\*\*\*, CAROLA P. VILLAN\*\*, CARLOS D'NEGRI\*\*, CARLA MANTARAS †, MARCELO V. ELIZARI <sup>Δ</sup> ° \*\*, DANIEL P. CARDINALI †, LEONARDO C. NICOLA SIRI\*\* †

Departamentos de Cardiología\*\* y Endocrinología\*\*\*, Hospital Municipal Ramos Mejía, Facultad de Bioingeniería de la Universidad de Entre Ríos† y Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires†

Trabajo recibido para su publicación: 11/94 Aceptado: 11/94

Dirección para separatas: Servicio de Cardiología, Urquiza 609, (1221) Buenos Aires

\* Para optar a Miembro Adherente de la Sociedad Argentina de Cardiología

<sup>Δ</sup> Miembro Titular SAC

° Fellow ACC

La contribución de la disfunción autonómica a las manifestaciones del hiper e hipotiroidismo no está clara. El objetivo de este trabajo fue determinar si la actividad del sistema nervioso autónomo (evaluada mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca) en pacientes tiroideos difiere de la de individuos normales. Se investigó la actividad autonómica en 20 pacientes con hipertiroidismo y en 10 con hipotiroidismo. Comparadas con los controles, las pacientes hipertiroideas exhibieron actividad simpática y vagal normal en reposo, durante la maniobra de Valsalva y la respiración profunda. Sin embargo, no se verificó retiro de la actividad vagal durante la bipedestación, de acuerdo con estudios de frecuencia y cociente 30:15 (que depende de cambios transitorios de la frecuencia cardíaca al pasar a la postura de pie). Las pacientes hipotiroideas no exhibieron diferencias respecto de los controles normales. La actividad vagal normal o incrementada en las pacientes con hipertiroidismo puede explicar en parte algunas de sus características clínicas, incluyendo la rareza de arritmias ventriculares y la alta frecuencia de fibrilación auricular. *Rev Arg Cardiol* 1995; 63 (2): 149-157.

**Palabras clave:** Sistema nervioso autónomo - Hiper e hipotiroidismo - Variabilidad de la frecuencia cardíaca

Los pacientes con hipertiroidismo muestran síntomas y signos compatibles con un estado hiperadrenérgico, que incluyen taquicardia, temblor, retracción palpebral, volumen minuto cardíaco elevado y ansiedad. Por el contrario, algunas de las manifestaciones del hipotiroidismo, como la bradicardia sinusal, sugieren la existencia de un tono simpático reducido. (1, 2) Sin embargo, estudios previos han demostrado que las concentraciones de catecolaminas circulantes (derivadas tanto de las sinapsis simpáticas periféricas como de la médula adrenal) son normales, o incluso disminuidas en el hipertiroidismo, y elevadas en el hipotiroidismo. (3, 4) Esta aparente paradoja ha sido atribuida a un aumento en la sensibilidad tisular a las catecolaminas, por un incremento en la densidad de los receptores adrenérgicos en el hipertiroidismo, y a una sensibilidad tisular disminuida en el

hipotiroidismo. (5-7) Además, las hormonas tiroideas exhiben efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos directos, contribuyendo así a las manifestaciones del hipertiroidismo. (2)

En ambos casos de padecimiento tiroideo la contribución del desbalance simpático/parasimpático a las manifestaciones clínicas permanece desconocida. El objetivo del presente estudio fue determinar si la actividad autonómica sobre el corazón, estudiada mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, es anormal en el hiper y el hipotiroidismo.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca depende primariamente del efecto de los nervios autonómicos sobre el nódulo sinusal (8-10) y su análisis provee una estimación adecuada, por medios no invasivos, de la actividad simpática y vagal, tanto en animales como en humanos. (11-13) La variabilidad de

la frecuencia cardíaca fue propuesta como un predictor de mortalidad por arritmias ventriculares malignas, debidas presumiblemente a un desbalance simpático/parasimpático. Por lo tanto, la demostración de anomalías en la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con disfunción tiroidea puede tener implicancias clínicas importantes.

## MATERIAL Y METODO

Estudiamos la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el dominio de frecuencias en electrocardiogramas obtenidos en situaciones de diversa significación fisiológica (reposo, bipedestación y respiración profunda) y efectuamos pruebas estándar de función autonómica (cocientes de Valsalva 30:15 y E:I), las cuales han sido extensivamente empleadas en la evaluación de la función parasimpática en pacientes con neuropatía autonómica periférica. (18, 19)

Se estudiaron 20 mujeres con diagnóstico de hipertiroidismo causado por enfermedad de Graves, de 25 a 58 años ( $\bar{X} = 40 \pm 9$  años), 10 mujeres con diagnóstico de hipotiroidismo por diversas causas (24 a 74 años,  $\bar{X} = 45 \pm 4$ ), y 10 mujeres normales (23 a 56 años,  $\bar{X} = 38 \pm 11$ ). Los controles no tenían patología neurológica, cardíaca, respiratoria ni endocrina, lo mismo que las pacientes (salvo por su patología tiroidea).

El número de extrasístoles era menor a 1 cada 100 latidos sinusales en todos los casos. Los sujetos no habían tomado ninguna medicación con efectos autonómicos en los 10 días previos al estudio. Cinco pacientes y 2 mujeres normales eran fumadoras de menos de 5 cigarrillos diarios. Las pacientes hiper e hipotiroideas fueron estudiadas con diagnóstico presuntivo de enfermedad tiroidea, el cual fue posteriormente confirmado por exámenes de laboratorio, cuyos resultados se muestran en la Tabla 1.

### Adquisición de datos

Registros de duración variable de intervalos RR consecutivos fueron obtenidos durante dos pruebas estándar de función autonómica (Valsalva y pasaje de la posición supina a la de pie) y en tres condiciones estacionarias: reposo supino, bipedestación, y respiración controlada a 0,1 Hz. Los intervalos RR durante la respiración controlada fueron utilizados para obtener otra medida autonómica estándar, el cociente espiración:inspiración (E:I).

Las ondas R fueron detectadas mediante una interfase electrónica construida por nuestro grupo de trabajo, conectada a la salida de un electrocardiógrafo analógico (Fukuda FD-16). La interfase alimentó una computadora Hewlett-Packard Vectra 286 a través de un puerto RS-232 C. Mediante un *software* diseñado en nuestro laboratorio, los intervalos RR consecutivos fueron almacenados en un archivo ASCII

para su análisis ulterior. El error del sistema fue de  $\pm 3$  mseg. El intervalo RR que precedió y el que siguió a extrasístoles, pausas y artefactos del registro fueron descartados manualmente. Todos los registros fueron efectuados entre las 9 y las 12 horas, 3 horas como mínimo después de un desayuno liviano. El número de intervalos RR recolectados fue:

- a) Durante el reposo supino, 512 RR.
- b) Durante la transición de la posición supina a la de pie aproximadamente 40 RR en reposo y 100 RR en posición de pie.
- c) Durante la bipedestación luego de un período de estabilización de 5 minutos, 512 RR.
- d) Durante respiración profunda a una frecuencia de 0,1 Hz (un ciclo respiratorio completo cada 10 segundos), 512 RR.
- e) Durante tres maniobras de Valsalva consecutivas, separadas entre sí por 2 minutos, aproximadamente 70 RR. En cada maniobra el sujeto sopló por una boquilla conectada a un manómetro desarrollando una presión de 5,4 kPa (40 mmHg) durante 15 segundos.

### Análisis de los datos

En cada caso fueron determinados los cocientes de Valsalva, E:I y 30:15. El cociente de Valsalva se calculó como la relación entre el intervalo RR más largo en la fase posesfuerzo y el RR más corto durante la fase de esfuerzo. Como valor final se tomó el promedio de tres pruebas. (21, 22) Para el cociente E:I fueron analizados los primeros 6 ciclos respiratorios. En cada ciclo se calculó el cociente entre el RR más largo durante la espiración y el RR más corto durante la inspiración; el promedio de los 6 ciclos se tomó como el valor E:I. (23) El cociente 30:15 describe la amplitud de las oscilaciones de la frecuencia cardíaca que ocurren inmediatamente después de adoptar la posición de pie y se calculó como el cociente entre el RR más largo (generalmente cercano al latido número 30) y el RR más corto (generalmente cercano al latido número 15) después de pararse. (22)

Los espectros de potencias (periodogramas) correspondientes a las series de tiempo constituidas por latidos RR consecutivos, fueron obtenidos mediante un algoritmo de Lomb-Scargle. (24-26) Este método es una modificación de la transformada rápida de Fourier, diseñada para tratar con datos no equiespaciados tales como los intervalos RR. (20) Como se ha descrito previamente (11, 12), fueron consideradas para análisis las áreas bajo la curva del espectro de potencias (PSA, unidades normalizadas) en dos bandas de frecuencia: el área de baja frecuencia (ABF, entre 0,03 y 0,15 Hz) y el área de alta frecuencia (AAF, entre 0,15 y 0,5 Hz). El ABF refleja oscilaciones que dependen de cambios intrínsecos de la actividad barorrefleja y que por lo tanto indican actividad pa-

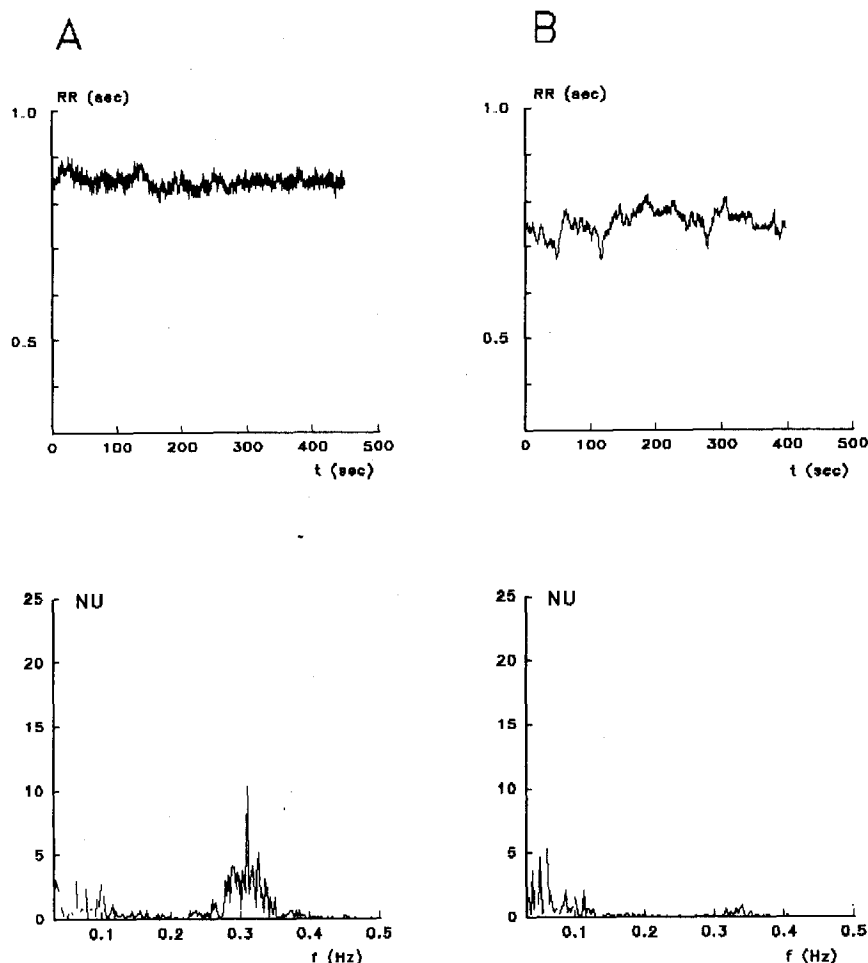


Fig. 1. Tacogramas (arriba) y sus periodogramas (abajo) en una mujer normal. A: reposo supino. B: bipedestación prolongada. Nótese la disminución marcada del pico centrado cerca de 0,35 Hz (indicativo de actividad vagal), que ocurre durante la bipedestación. Ver el texto para los detalles. RR medio ( $\pm$  DS): 0,846  $\pm$  0,016 seg (A), 0,750  $\pm$  0,027 seg (B).

rasimpática (pero predominantemente esta última). (27) El AAF refleja oscilaciones de la frecuencia cardíaca que dependen de la respiración y es un indicador específico de la actividad vagal. (12, 13) Para estudios de variabilidad de la frecuencia cardíaca durante la respiración profunda controlada a una velocidad de 0,1 Hz, fue calculado el PSA en la banda de 0,08 a 0,12 Hz, dado que la arritmia sinusal respiratoria alcanza su máxima amplitud a esta frecuencia respiratoria, por lo que ésta es una medida adicional de la actividad vagal sobre el corazón. (27)

Además, se calculó el RR medio durante el reposo supino, la bipedestación y la frecuencia respiratoria controlada a 0,1 Hz.

#### Análisis estadístico

Los resultados (expresados como media  $\pm$  error estándar) obtenidos en un mismo grupo pero en condiciones diferentes, fueron comparados utilizando la prueba de t para datos apareados. Los resultados obtenidos en distintos grupos fueron comparados por análisis de la varianza (ANOVA) de un factor seguido de test de Tukey, o por prueba de t de grupos in-

dependientes (no apareados). Todos los valores de rechazo informados son de pruebas de dos colas; las diferencias entre grupos fueron consideradas significativas a un alfa = 0,05.

## RESULTADOS

### Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el dominio de frecuencia

La influencia de la actividad simpática y vagal sobre el corazón fue examinada a través del análisis espectral de los intervalos RR recolectados (tacograma) en cada sujeto. La Figura 1 muestra los tacogramas (arriba) y periodogramas (abajo) de una mujer normal, en reposo supino (Fig. 1-A) y bipedestación (Fig. 1-B). El intervalo RR medio ( $\pm$  DS) es más largo en reposo (0,846  $\pm$  0,016 seg) que en bipedestación (0,750  $\pm$  0,027 seg), mientras que son evidentes las diferencias en la modulación de las altas frecuencias en ambos periodogramas: en el correspondiente al reposo supino (A), aparece un pico prominente en la banda de alta frecuencia (AF), centrado cerca de 0,3 Hz, y un pico menor en la banda

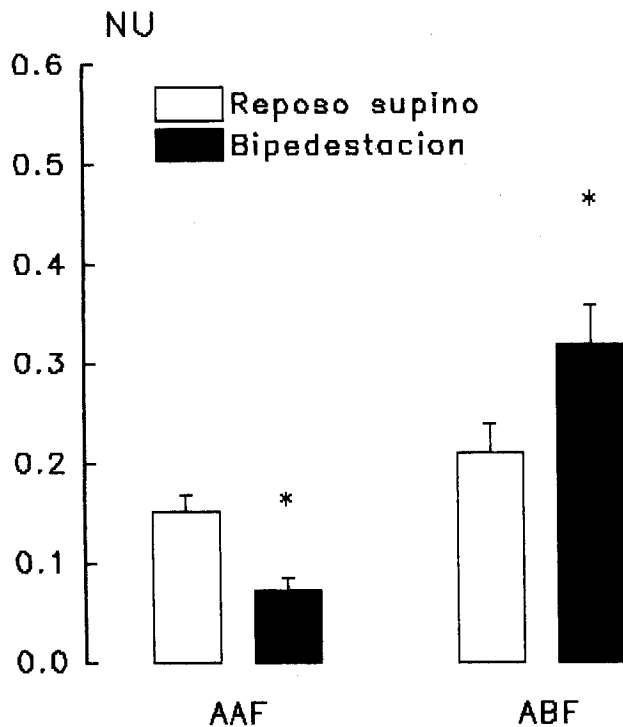


Fig. 2. Áreas del espectro de potencias en mujeres normales. La figura resume el área bajo la curva del espectro de potencias en dos bandas de frecuencia: alta frecuencia (AAF: 0,15 a 0,5 Hz) y baja frecuencia (ABF: 0,03 a 0,15 Hz). El AAF (actividad vagal) disminuye y el ABF (actividad simpática) aumenta al asumir la postura erecta. Se muestran las medias  $\pm$  error estándar. \* = diferencia estadísticamente significativa,  $p < 0,01$ , test t de datos apareados (dos colas),  $n = 10$ .

de baja frecuencia (BF), cerca de 0,08 Hz. Las áreas de alta y baja frecuencia fueron calculadas por integración numérica y posterior normalización de las unidades (área total bajo la curva = 1), siendo de 0,253 y de 0,104 unidades normalizadas (NU), respectivamente. Por el contrario, el periodograma correspondiente a la bipedestación muestra sólo el pico en la banda de baja frecuencia, volviéndose el área de alta frecuencia apenas perceptible. Los valores de las áreas de alta y baja frecuencia fueron de 0,028 y 0,123 unidades normalizadas, respectivamente. Esta disminución en el área de alta frecuencia es consecuencia del retiro de la actividad vagal que normalmente ocurre durante la bipedestación. (12, 13) Las observaciones hechas en 10 mujeres normales están resumidas en la Figura 2. En ésta, se comparan los valores medios obtenidos en reposo (área de alta frecuencia, AAF =  $0,15 \pm 0,02$ ; área de baja frecuencia, ABF =  $0,21 \pm 0,03$ ) con los datos obtenidos durante la bipedestación (AAF =  $0,07 \pm 0,01$  unidades normalizadas; ABF =  $0,32 \pm 0,04$  unidades normalizadas). Durante esta última, el área de alta frecuencia fue menor y el área de baja frecuencia mayor que durante el reposo ( $p < 0,01$ , prueba de t para datos apareados). El RR medio de

la muestra de individuos normales fue de  $0,880 \pm 0,040$  seg durante el reposo, y de  $0,740 \pm 0,050$  seg durante la bipedestación.

La Figura 3 muestra los resultados obtenidos en una mujer con hipertiroidismo sometida a los mismos estudios. El tacograma en reposo (Fig. 3-A) muestra un RR medio ( $\pm$  DS) corto ( $0,573 \pm 0,012$  seg) y el periodograma correspondiente el par de picos de alta y baja frecuencia, centrados cerca de 0,35 y 0,08 Hz, respectivamente. El valor de estos picos fue de 0,117 unidades normalizadas (área de alta frecuencia) y de 0,222 unidades normalizadas (área de baja frecuencia). Cuando la paciente adoptó la postura de pie (Fig. 3-B), se produjo un aumento de la frecuencia cardíaca (RR medio  $0,504 \pm 0,13$  seg) y el periodograma mostró, inesperadamente, los dos picos presentes durante el reposo, el de alta frecuencia centrado cerca de 0,44 Hz y con un valor de 0,332 unidades normalizadas y el de baja frecuencia centrado cerca de 0,1 Hz y con un valor de 0,190 unidades normalizadas.

Los resultados obtenidos en las pacientes hipertiroides se resumen en la Figura 4. El área de baja frecuencia durante la bipedestación fue mayor que durante el reposo ( $0,32 \pm 0,03$  versus  $0,27 \pm 0,03$  unidades normalizadas, respectivamente;  $p < 0,05$ , prueba de t de datos apareados). Sin embargo, los valores del área de alta frecuencia fueron similares en el reposo y la bipedestación ( $0,15 \pm 0,02$  y  $0,17 \pm 0,03$  unidades normalizadas). El RR medio fue de  $0,610 \pm 0,030$  seg durante el reposo y de  $0,570 \pm 0,040$  seg durante la bipedestación.

El valor del área de alta frecuencia durante la bipedestación fue mayor en las mujeres hipertiroides que en las normales ( $p < 0,04$ , test de t para datos no apareados). El área de alta frecuencia en reposo y el área de baja frecuencia en reposo y bipedestación no mostraron diferencias entre ambos grupos.

Los resultados obtenidos en mujeres hipotiroideas se muestran en la Figura 5. Al asumir la postura de pie, el área de alta frecuencia disminuyó ( $0,16 \pm 0,03$  versus  $0,10 \pm 0,03$  unidades normalizadas,  $p < 0,05$ , prueba de t de datos apareados) y el área de baja frecuencia aumentó ( $0,22 \pm 0,02$  versus  $0,25 \pm 0,05$  unidades normalizadas,  $p < 0,05$ , prueba de t de datos

Tabla 1  
Valores hormonales en las pacientes hiper e hipotiroideas

	Normales (n = 10)	Hipertiroides (n = 20)	Hipotiroideas (n = 10)
TSH (uUI/ml)	$1,3 \pm 0,2$	$< 0,3$	$80,8 \pm 56,3$
T4 (ug/dl)	$8,2 \pm 1,1$	$19,2 \pm 4,1$	$4,9 \pm 3,2$

Medias  $\pm$  DS.

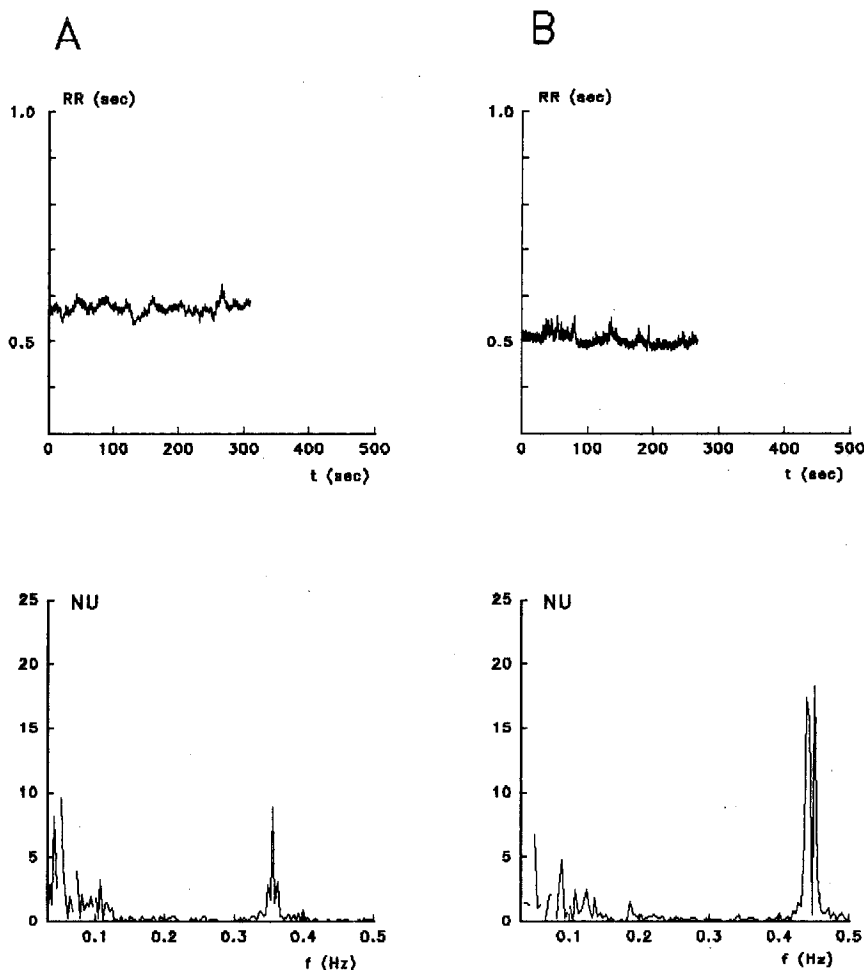


Fig. 3. Tacogramas (arriba) y sus periodogramas (abajo) en una mujer hipertiroidea. A: reposo supino. B: bipedación prolongada. Al contrario de lo que ocurre en la Fig. 1, la actividad vagal (pico centrado en 0,44 Hz) durante la bipedación (Fig 3-B) no está reducida en relación con el reposo supino. Para más detalles ver texto. RR medio (± DS): 0,573 ± 0,012 seg (A), 0,504 ± 0,013 seg (B).

apareados). Sin embargo, los valores no resultaron significativamente distintos ni de los normales ni de los correspondientes a mujeres con hipertiroidismo, posiblemente por la importante dispersión de la muestra.

La arritmia sinusal respiratoria a 0,1 Hz, evaluada como área bajo la curva en la banda de 0,08 a 0,12 Hz en el periodograma correspondiente, fue similar en mujeres normales (0,40 ± 0,03), en hipertiroideas (0,39 ± 0,03) y en hipotiroideas (0,38 ± 0,05).

**Pruebas estándar de función autonómica**

Las pacientes hiper e hipotiroideas no difieren de las mujeres normales en los resultados obtenidos en los cocientes de Valsalva y E:I (Tabla 2). Estas pruebas miden cambios en la actividad parasimpática cardíaca relacionada con la actividad barorrefleja y con la respiración, respectivamente. (21, 23, 28) Sin embargo, el valor del cociente 30:15 resultó significativamente menor en hipertiroideos que en los otros dos grupos (ANOVA seguido de test de Tukey, p < 0,05, Tabla 2). El valor de este cociente depende de cambios transitorios de la actividad vagal sobre el corazón, lue-

go que el individuo asume la postura de pie. (22)

Todos los participantes de este estudio tuvieron valores de Valsalva E:I y 30:15 dentro de los límites de normalidad definidos en muestras grandes de individuos. (22, 29, 30) Estos valores se incluyen en la Tabla 2 para comparación.

**DISCUSION**

Este es el primer estudio sobre función autonómi-

**Tabla 2**  
Pruebas estándar de función autonómica en mujeres control, hipertiroideas e hipotiroideas

Prueba	Valor normal	Control (n = 10)	Hipertiroideas (n = 20)	Hipotiroideas (n = 10)
Valsalva	> 1,2	1,63 ± 0,12	1,53 ± 0,09	1,62 ± 0,05
E:I	> 1,02	1,29 ± 0,06	1,24 ± 0,04	1,22 ± 0,03
30:15	> 1,04	1,39 ± 0,08	1,15 ± 0,03*	1,40 ± 0,06

Medias ± error estándar. \* = Significativamente menor a los restantes grupos (p < 0,05), ANOVA de un factor seguido de test de Tukey (dos colas). Los valores normales en la primera columna están tomados de la literatura. (22, 29, 30)

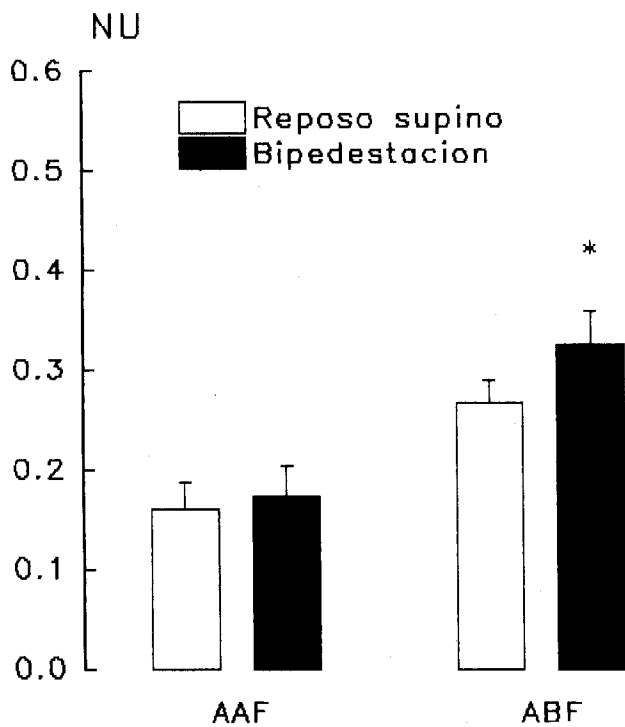


Fig. 4. Áreas del espectro de potencias en mujeres hipertiroideas. El área de baja frecuencia (ABF, actividad simpática) aumenta con la bipedestación; el área de alta frecuencia (AAF, actividad vagal) permanece sin alteraciones. Se muestran las medias  $\pm$  error estándar. \* = diferencia estadísticamente significativa respecto del reposo,  $p < 0,05$ , prueba de t de datos apareados (dos colas),  $n = 20$ .

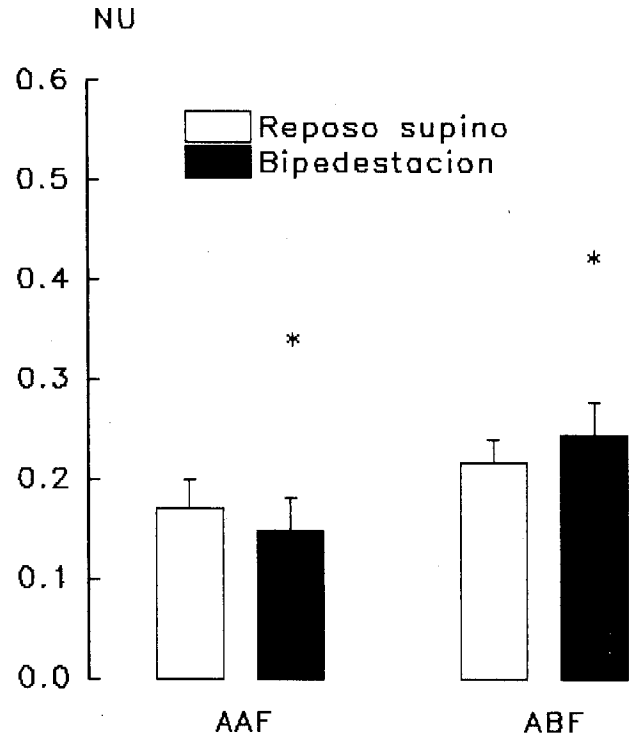


Fig. 5. Áreas del espectro de potencias en mujeres hipotiroideas. El área de alta frecuencia (AAF, actividad vagal) disminuye y el área de baja frecuencia (ABF, actividad simpática) aumenta al asumir la postura erecta. Se muestran medias  $\pm$  error estándar. \* = diferencia estadísticamente significativa respecto del reposo,  $p < 0,05$ , prueba de t de datos apareados (dos colas),  $n = 10$ .

ca evaluada mediante análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en trastornos tiroideos. Los resultados presentados sugieren que la actividad simpática en los pacientes con hipertiroidismo (actividad de baja frecuencia durante reposo y bipedestación) (11-13) es similar a la de individuos normales de edad comparable. Este hallazgo es concordante con estudios sobre los niveles de catecolaminas circulantes (derivadas de la médula adrenal y de las sinapsis posganglionares simpáticas) (1, 2), que mostraron valores normales en los pacientes hipertiroideos.

Los resultados muestran, mediante el análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, que la actividad vagal es normal en pacientes con hipertiroidismo (según área de alta frecuencia durante el reposo y el área bajo la curva en el rango de 0,08 a 0,12 Hz durante la respiración controlada a 0,1 Hz). La actividad vagal no disminuye durante la bipedestación en estos pacientes (en condiciones normales, el ortostatismo se caracteriza por una actividad simpática aumentada y una actividad parasimpática reducida). Estos resultados concuerdan con los obtenidos en dos de las pruebas estándar de función autonómica (cocientes de Valsalva y E:I), usados como indicadores de actividad parasimpática. (21-

23, 28). Sin embargo, el cociente 30:15 es menor en los hipertiroideos que en los individuos normales, lo que no apoya la idea de que la actividad vagal es normal en aquéllos. El cociente 30:15, junto con el de Valsalva y el E:I, fueron tomados como indicativos de función parasimpática en diversas neuropatías autonómicas. (18, 19) En esas condiciones, un 30:15 anormal indica actividad parasimpática disminuida durante todo el estudio, debido a la lesión de los nervios periféricos. Una causa alternativa para un 30:15 disminuido es que la actividad vagal persiste, independientemente de los cambios de postura. Si esto fuera correcto, podría explicar tanto el cociente 30:15 bajo como la persistencia de la actividad vagal (detectada en los estudios de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el dominio de frecuencia) en los pacientes con hipertiroidismo.

Si el hallazgo de una actividad simpática normal en el hipertiroidismo puede resultar sorprendente, más debería serlo la existencia de una actividad vagal normal (o a veces incrementada). Sin embargo, algunas observaciones previas pueden proveer una explicación a nuestros resultados. Experimentos en aurículas aisladas han mostrado que las catecolaminas inhiben la liberación de acetilcolina de termina-

ciones nerviosas vagales. (31, 32) Esta inhibición parece estar mediada por receptores presinápticos alfa1-adrenérgicos (32), cuyo número y afinidad se encuentran disminuidos en el tejido cardíaco hipertiroideo. (5) Esto podría explicar la actividad vagal normal o incrementada de estos pacientes.

### Importancia clínica

El aumento de la frecuencia cardíaca en el hipertiroidismo ha sido atribuido a tres factores: un efecto cronotrópico directo de las hormonas tiroideas (33), hipersensibilidad adrenérgica del tejido cardíaco (34) y aumento de la actividad de los nervios simpáticos cardíacos. (1) Nuestros resultados apoyan solamente los primeros dos factores.

Una actividad vagal normal o incrementada sobre el corazón puede explicar algunas características clínicas de los pacientes con hipertiroidismo. Por ejemplo, las extrasístoles ventriculares son raras en estos pacientes a pesar de su apariencia hiperadrenérgica y si están presentes permanecen sin cambios luego de tratamiento. Esto sugiere que no están relacionadas con el hipertiroidismo. (2) La taquicardia y la fibrilación ventricular son también excepcionales en pacientes con hipertiroidismo, y ocurren casi únicamente en los pacientes con insuficiencia cardíaca u otra enfermedad cardíaca asociada. (2, 35, 36) Es posible que una actividad vagal normal en los pacientes con hipertiroidismo ejerza un papel protector contra la aparición de arritmias ventriculares. (37)

La incidencia de fibrilación auricular está muy aumentada en el hipertiroidismo. (41) Se han invocado como factores causales un aumento en la densidad de los receptores beta-adrenérgicos auriculares y una innervación autonómica y sensibilidad a la hormonas tiroideas diferentes en las aurículas y los ventrículos. La activación del vago puede desencadenar fibrilación auricular (42), por lo que la actividad vagal incrementada en pacientes hipertiroideos puede ser un factor causal adicional de fibrilación auricular.

El hipoadrenergismo aparente de los pacientes hipotiroideos contrasta con los niveles altos de catecolaminas circulantes (1, 2) y esta discordancia ha sido explicada por una hiposensibilidad relativa del tejido cardíaco hipotiroideo a las catecolaminas. (5, 6) A pesar del aumento del neurotransmisor simpático, no se encuentran con frecuencia en pacientes hipotiroideos las arritmias ventriculares malignas desencadenadas por desbalance simpático/parasimpático (16, 17): taquicardia y fibrilación ventricular. Sólo se encuentran en estos pacientes bloqueos AV, bradicardia sinusal y, en raras ocasiones, *torsades des pointes* (43) posiblemente relacionadas con la prolongación del QTc. (44) Nuestros resultados no refuerzan la hipótesis de un incremento de la actividad simpática en los pacientes hipotiroideos y coinciden con la

observación clínica de la ausencia de arritmias ventriculares.

Todas las pacientes con hipertiroidismo presentaban enfermedad de Graves, con niveles elevados de hormonas tiroideas y una TSH deprimida (Tabla 1), mientras que las hipotiroideas tenían diversas enfermedades con niveles heterogéneos de hormonas tiroideas y de TSH (Tabla 1). Esto obliga a considerar con cautela los datos sobre función autonómica obtenidos en nuestros pacientes con hipotiroidismo. Se requieren nuevos estudios (incluyendo la división en subgrupos de acuerdo con la severidad y la causa del hipotiroidismo) para identificar el estado funcional del sistema nervioso autónomo en estos pacientes.

Los resultados presentados sugieren que los pacientes hipertiroideos tienen un tono autónomo basal normal y un incremento relativo de la actividad vagal en la bipedestación. Esto ayudaría a explicar algunas características importantes de los pacientes hipertiroideos, como la poca incidencia de arritmias ventriculares y la alta de arritmias auriculares, en particular fibrilación auricular.

### SUMMARY

#### CARDIAC AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM ACTIVITY ON HYPER AND HYPOTHYROIDISM

##### *Background*

The contribution of autonomic nervous system dysfunction to the manifestations of hyper- and hypothyroidism remains unclear. The aim of the present work was to determine whether autonomic nervous system activity (as estimated by heart rate variability analysis) in thyroid patients is different from that of normal individuals.

##### *Material and method*

We studied the autonomic function in 20 patients with hyperthyroidism and 10 patients with hypothyroidism.

##### *Results*

Hyperthyroid patients exhibited normal cardiac autonomic activity during rest, Valsalva maneuver, and deep breathing. On the other hand, vagal withdrawal during bipedestation was absent in these patients, as indicated by frequency-domain heart rate variability analysis and 30:15 ratio (the latter depending upon transitory changes of heart after a lying-to-standing maneuver). Hypothyroid patients obtained values comparable to those of normal persons in all tests.

##### *Conclusions*

The normal or increased cardiac parasympathetic

**activity in patients with hyperthyroidism may help to explain some of their clinical features, such as the rarity of malignant ventricular arrhythmias and the high incidence of atrial fibrillation.**

**Key words** Autonomic nervous system - Hyper and hypothyroidism - Heart rate variability

#### Agradecimientos

Estos estudios fueron apoyados con aportes de la Fundación de Investigaciones Cardiológicas Einthoven y del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) (subsídios a Leonardo C. Nicola Siri). Salvador M. Guinjoan es Becario de Perfeccionamiento del CONICET.

#### BIBLIOGRAFIA

- Klein I, Levey GS. New perspectives on thyroid hormones, catecholamine and the heart. *Am J Med* 1984; 76: 167-172.
- Polikar R, Burge AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation* 1993; 87 (5) 1435-1441.
- Esler M. Assessment of sympathetic nervous system function in humans from noradrenaline plasma kinetics. *Clin Sci* 1982; 62: 247-254.
- Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* 1990; 88: 631-637.
- Bilezikian JP, Loeb JN. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on alpha- and beta-adrenergic receptor system and adrenergic responsiveness. *Endocr Rev* 1983; 4: 378-387.
- Williams RS, Lefkowitz RJ. The effect of thyroid hormone on adrenergic receptors. *En: Oppenheimer JH (ed): Molecular Basis of Thyroid Hormone Action*, pp 325-349. Academic Press, London, 1983.
- Hammond HK, White FC, Buxton ILO, Saltzstein P, Brunton LL, Longhurst JC. Increased myocardial beta-receptor system and adrenergic responses in hyperthyroid pigs. *Am J Physiol* 1987; 252: H 283-H 290.
- Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973; 16: 17-32.
- Davidson NS, Goldner S, McCloskey DI. Respiratory modulation of baroreceptor and chemoreceptor reflexes affecting heart rate and cardiac vagal efferent nerve activity. *J Physiol (London)* 1976; 259: 523-530.
- Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 249: H867-H875.
- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-222.
- Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248: H151-H153.
- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P y col. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59: 178-193.
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ, and the Multi-center Postinfarction Research Group. Heart rate variability: a variable predicting mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 178-193.
- Odenuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 434-439.
- Corr PB, Yamada KA, Witkowski FX. Mechanisms controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis. *En: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AM, Morgan HE (eds). The Heart and Cardiovascular System*. New York, Raven Press, 1986: 1343-1403.
- Schwartz PJ, Priori SG. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. *En: Zipes DP, Jalife J (eds). Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1990: 330-343.
- Ewing DJ, Campbell IW, Burt AA, Clarke BF. Vascular reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1973; ii: 1354-1356.
- Yeung Laiwah AAC, MacPhee GJA, Boyle P, Moore MR, Goldberg A. Autonomic neuropathy in acute intermittent porphyria. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1985; 48: 1025-1030.
- D'Negri C, Mantaras S, Guinjoan SM, Nicola Siri LC. A new method to analyze heart rate variability. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*. Rio de Janeiro, Brasil, 1994 (Abstract 1070).
- Levin AB. A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced by Valsalva maneuver. *Am J Cardiol* 1966; 18: 90-99.
- Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 4991-498.
- Sundkvist G, Almer L-O, Lilja B. Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus. *Br Med J* 1979; 1: 924-925.
- Lomb NR. Least-squares frequency analysis of unequally spaced data. *Astrophys Space Sci* 1976; 39: 447-462.
- Scagle JD. Studies in astronomical time series analysis. II. Statistical aspects of spectral analysis of unevenly spaced data. *Astrophys J* 1982; 263: 835-853.
- Press WH, Teukolsky SA. Search algorithm for weak periodic signals in unevenly spaced data. *Computers in Physics* 1988; Nov/Dec: 77-82.
- van Ravenswaaij-Arts CMA, Kollée LAA, Hopman JCW, Stoeltinga GBA, van Geijn HP. Heart rate variability. *Ann Int Med* 1993; 118: 436-447.
- Duncan G, Johnson RH, Lambie DG, Whiteside EA. Evidence of vagal neuropathy in chronic alcoholics. *Lancet* 1980; ii: 1053-1057.
- Gautschi B, Weidmann P, Gnadinger MP. Autonomic function tests as related to age and gender in normal man. *Klin Wochenschr* 1982; 64: 499-505.
- O'Brien IAD, O'Hare P, Corral RJ. Heart rate variability in healthy subjects: effects of age and the derivation of normal ranges of tests of autonomic function. *Br Heart J* 1986; 55: 348-354.
- Wetzel GT, Brown JH. Presynaptic modulation of acetylcholine release from cardiac parasympathetic neurons. *Am J Physiol* 1985; 248: H33.
- Wetzel GT, Goldstein D, Brown JH. Acetylcholine release from rat atria can be regulated through an alpha1-adrenergic receptor. *Circ Res* 1985; 56: 763.
- Klein I, Hong C. Effects of thyroid hormone on cardiac size and myosin content of the heterotopically transplanted rat heart. *J Clin Invest* 1986; 77: 1694-1698.
- Marcus RH, Butkow N, Whaetley AM, Lippe I, Norton G, Rosendorff C. Independent mechanisms for the chronotropic and inotropic responses in hyperthyroidism. *Basic Res Cardiol* 1987; 82: 261-270.
- Olshausen KV, Bischoff S, Kahaly G, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Beyer J, Meyer J. Cardiac arrhythmias and heart rate in hyperthyroidism. *Am J Cardiol* 1989; 63: 930-933.
- Polikar R, Feld GK, Dittrich HC, Smith J, Nicod P. Effect of thyroid replacement therapy on the frequency of benign atrial and ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 999-1002.



37. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death: experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85 (Suppl I): I-77-I-91.
38. Freedberg AS, Papp JG, Vaughan Williams EM. The effect of altered thyroid state on atrial intracellular potentials. *J Physiol* 1970; 207: 357-369.
39. Johnson PN, Freedberg AS, Marchall JM. Action of thyroid hormone on the transmembrane potentials from sinoatrial node cells and atrial muscle cells in isolated atria of rabbits. *Cardiology* 1973; 58: 273-289.
40. Golf S, Lovstad R, Hansson V. Beta-adrenoceptor density and relative number of beta-adrenoceptor subtypes in biopsies from human right atrial, left ventricular, and right ventricular myocardium. *Cardiovasc Res* 1985; 19: 636-641.
41. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992; 327: 94-98.
42. Coumel P, Leclercq J-F. Role of the autonomic nervous system in the genesis of clinical arrhythmias. *En: Rosenbaum MB, Elizari MV (eds). Frontiers of Cardiovascular Electrophysiology. The Hague, Martinus Nijhoff Publishers, 1983: 552-581.*
43. Williams GH, Braunwald E. Endocrine and nutritional disorders and heart disease. *En: Braunwald E (ed). Heart Disease. Philadelphia, WB Saunders, 1992: 1827-1855.*
44. Surawicz B, Mangiardi M. Electrocardiogram in endocrine and metabolic disorders. *En: Ríos JC (ed). Clinical Electrocardiographic Correlations. Philadelphia, FA Davis, 1977: 243-266.*